

Для цитирования: Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Самойленко И.В., Кузьменко А.О., Кононец П.В. Особенности состава кишечной микробиоты у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 51–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-51-61
For citation: Aginova V.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Samoylenko I.V., Kuzmenko A.O., Kononets P.V. Features of intestinal microbiota composition in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 51–61. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-51-61

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.В. Агинова¹, З.В. Григорьевская¹, И.Н. Петухова¹, Н.С. Багирова^{1,2},
И.В. Терещенко¹, И.В. Самойленко¹, А.О. Кузьменко¹, П.В. Кононец¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России
Россия, 123242, г. Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1

Аннотация

Цель исследования – оценить и сравнить качественный и количественный состав микробиоты кишечника у пациентов с различными злокачественными новообразованиями. **Материал и методы.** В исследование включали пациентов, получавших различные виды лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2023 г. по поводу аденокарциномы желудка, включая кардиоэзофагеальный рак (группа 1, n=23), плоскоклеточного рака пищевода (группа 2, n=20) и метастатической или местнораспространенной меланомы кожи (группа 3, n=20). Все пациенты на момент включения должны были иметь морфологическую верификацию диагноза, возраст старше 18 лет, состояние по шкале ECOG ≤ 1 и не иметь признаков кишечной инфекции, а также не принимать антибиотики в течение 28 дней до начала исследования. Образцы кала собраны на этапе госпитализации больного в стационар. Проведена оценка количественного и качественного содержания микроорганизмов 17 таксономических групп. Культивирование микроорганизмов проведено по стандартным микробиологическим методикам с учетом условий роста той или иной группы микроорганизмов. Видовая идентификация микробных изолятов получена методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Использованы методы описательной статистики из пакета программ SPSS Statistics, v.27. Для количественного описания видового разнообразия микробиоты кишечника проведены расчеты с использованием индексов видового разнообразия Маргалефа (d) и Шеннона (H). Критерий равномерности распределения видов микроорганизмов по их обилию в популяционном сообществе оценивали с помощью индекса Пielу (E). Для проверки значимости различий между выборочными совокупностями значений индекса Шеннона и получения статистически корректных оценок различий использовали Т-критерий Хатчисона. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. **Результаты.** Суммарно исследовано 63 образца биологического материала (кал). Выявлено изменение количественного состава кишечной микробиоты у всех пациентов, взятых в исследование, что может оказать негативное влияние на общее состояние больного и на эффективность противоопухолевого лечения. Повышение количества представителей типа *Proteobacteria* (порядка *Enterobacterales*) может быть рассмотрено как фактор угрозы развития инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами. При анализе факторов, влияющих на таксономическое разнообразие микробиоты кишечника, в частности, зависимости от вида основного заболевания, данных о существенных различиях в составе кишечной микробиоты у обследованных больных со злокачественными новообразованиями различных нозологических форм не выявлено ($p > 0,05$).

Ключевые слова: рак желудка, рак пищевода, меланома кожи, кишечная микробиота, дисбиоз, инфекционные осложнения, иммунотерапия.

FEATURES OF INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION IN CANCER PATIENTS

V.V. Aginova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, I.N. Petukhova¹, N.S. Bagirova^{1,2},
I.V. Tereshchenko¹, I.V. Samoylenko¹, A.O. Kuzmenko¹, P.V. Kononets¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia
23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia
2/1, build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia

Abstract

Objective: to evaluate and compare the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota in patients with malignant neoplasms of various localizations. **Material and Methods.** The study included patients who received different types of treatment in N. N. Blokhin Oncology Research Center, Moscow, Russia in 2023 for gastric cancer, including cardioesophageal adenocarcinoma (group 1), esophageal squamous cell carcinoma (group 2) and metastatic or locally advanced melanoma of the skin (group 3). All patients had to have morphologic verification of the diagnosis at the time of inclusion, be over 18 years old, have an ECOG performance status of ≤ 1 , and have no evidence of intestinal infection, as well as not take antibiotics within 28 days prior to entry into the study. Stool samples were collected during patients' hospitalization. The quantitative and qualitative composition of microorganisms of 17 taxonomic groups was evaluated. Microorganisms were cultured according to standard microbiological methods, taking into account the growth conditions of a particular group of microorganisms. Species identification of microbial isolates was obtained by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF) and MALDI Biotyper v.3.0 software (Bruker Daltonics, Germany). Descriptive statistics methods from the SPSS Statistics, v.27 software package were used. To quantitatively describe the species diversity of the gut microbiota, calculations were performed using the Margalef species richness index (d) and Shannon's (H) diversity index. The criterion of uniformity of microbial species distribution according to their abundance in the population community was evaluated using the Pielou index (E). The Hutcheson's T-criterion was used to test the significance of differences between sample sets of Shannon index values and to obtain statistically correct estimates of differences ($p \leq 0.05$). **Results.** A total of 63 samples of biological material (feces) were investigated. A change in the quantitative composition of intestinal microbiota in all study groups was found, which may have a negative impact on the general condition of the patient and the effectiveness of antitumor treatment. The increase in the proportion of *Proteobacteria* (*Enterobacterales*) can be considered as a risk factor for the development of infectious complications caused by Gram-negative microorganisms. The analysis of factors influencing the taxonomic diversity of intestinal microbiota revealed no significant differences in the composition of intestinal microbiota between the groups of patients with malignant tumors of different nosological forms ($p > 0.05$).

Key words: gastric cancer, esophageal cancer, skin melanoma, intestinal microbiota, dysbiosis, infectious complications, immunotherapy.

Введение

Рак – полиэтиологическое заболевание, являющееся второй по значимости причиной смертности населения во всем мире. Канцерогенез – сложный патофизиологический механизм зарождения и развития рака, результат внутриклеточного накопления мутаций в ходе репликации ДНК или воздействия различных экзо- и эндогенных канцерогенов, инфекционных агентов, ультрафиолетового излучения, токсических веществ и пр. [1, 2]. В настоящее время широко обсуждается вопрос о роли микробиоты в онкогенезе, а также о возможности ее использования в качестве прогностического маркера и/или терапевтической мишени у пациентов онкологической клиники [3–6]. Микробиота может участвовать в процессе индукции онкогенеза или способствовать подавлению опухоли посредством различных молекулярных механизмов. Недавние

исследования и клинические испытания показывают, что микробиота является мощным, но до конца не изученным потенциальным союзником в борьбе с онкологическими заболеваниями [7]. Кишечная микробиота состоит в основном из анаэробных бактерий [8], которые способствуют пищеварению. Функции микробиоты человека чрезвычайно многообразны. Микроорганизмы и их метаболиты вовлечены во все процессы обмена веществ человека. Одним из важных факторов для понимания роли микробиоты в онкогенезе является факт разнообразия ее количественного и качественного состава, включая α -разнообразие (видовое разнообразие микроорганизмов в конкретном локусе) и β -разнообразие (индекс видового разнообразия между микроорганизмами различных мест обитания). Доказано, что истощение микробиоты и развитие дисбиоза являются негативными

факторами при развитии онкологических заболеваний [9]. Микроорганизмы могут способствовать возникновению и прогрессированию, например, колоректального рака (КРР), посредством индукции хронического воспалительного состояния, биосинтеза генотоксинов, токсичных метаболитов, непосредственно повреждающих ДНК [10].

В связи с тем, что в специальной литературе имеется лишь ограниченное количество сведений о составе микробиоты кишечника при раке желудка (РЖ) и раке пищевода (РП), а ее функции и состав наиболее изучены относительно колоректального рака, учитывая факт отношения изучаемых локусов (желудок и пищевод) к органам пищеварительной системы, в качестве основы для сравнения мы выбрали данные о качественном и количественном составе микробиоты кишечника при КРР.

Основными патогенами при КРР, по сообщениям Z. Dai et al. (2019), являются *S. gallolyticus*, *E. coli*, энтеротоксигенные *B. fragilis* (ETBF), *E. faecalis* и *F. nucleatum*. ДНК *S. gallolyticus* обнаружена примерно у 20–50 % пациентов, страдающих раком толстой кишки, при этом механизм индукции роста опухоли микроорганизмом может включать усиление воспалительных сигналов путем воздействия циклооксигеназы-2. *E. coli* индуцирует разрывы двухцепочечной ДНК через *островков* поликетидсинтазы (*pks*), содержащий токсин под названием колибактин. *E. faecalis* включает индукцию макрофагов слизистой оболочки для производства кластогенов, которые вызывают повреждение ДНК посредством эффекта «свидетеля». Кроме того, *E. faecalis*, продуцирующий супероксид, способен вызывать дистальный колит, повреждение ДНК и рак у гнотобиотических мышей [10]. На животных моделях установлен проканцерогенный эффект бактерий видов *Fusobacterium* (в частности, *F. nucleatum*). Наличие *F. nucleatum* в новообразованиях кишечника может инициировать трансформацию аденомы в карциному, а при наличии опухоли – являться причиной формирования резистентности к химиотерапии. При этом высокая распространенность этой бактерии является предиктором рецидива заболевания [11].

Результаты проведенного в Японии крупномасштабного исследования подчеркивают, что сдвиги в качественном и количественном составе микробиоты кишечника происходят уже на самых ранних стадиях развития колоректального рака. В частности, численность бактерий *Fusobacterium nucleatum* и *Solobacterium moorei* повышена на начальных стадиях заболевания, что позволяет предположить их возможное участие в индукции онкогенеза или в прогрессировании заболевания. Также в индукции онкогенеза на начальном этапе принимают участие бактерии *Atopobium parvum*, которые в сочетании со стрептококками образуют ассоциацию бактерий, продуцирующих сероводород (H_2S). Бактерии рода *Bilophila* производят

желчную кислоту дихлорацетат, воздействие которой приводит к повреждению ДНК. Избыток этих бактерий в толстой кишке приводит к воспалению слизистой оболочки и, соответственно, к повреждению клеточной ДНК. Ученые подчеркивают, что для выяснения точных механизмов, с помощью которых эти бактерии могут способствовать онкогенезу, необходимы дальнейшие исследования [12].

При исследовании кишечной микробиоты у онкологических больных установлено, что пациенты с диагнозом «рак желудка» обладают дисбиотическим составом кишечной микробиоты. В этой популяции пациентов определяются повышенные уровни *Peptostreptococcus stomatis*, *Dialister pneumosintes*, *Spodoptera exigua*, *Parvimonas micra* и *Streptococcus anginosus*. Бактериальная нагрузка и микробное разнообразие выше у больных раком желудка, чем в контрольной группе, в которую были включены больные с доброкачественными опухольями ЖКТ [13, 14].

B. Vadhvana et al. (2023) представили данные анализа ряда проведенных исследований по определению состава микробиоты, в том числе и состава микробиоты кишечника, специфичной при раке желудка и пищевода. При раке желудка преимущественно выявляется пять родов микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Veillonella*. В отношении аденокарциномы пищевода четких тенденций не наблюдалось, а при плоскоклеточном раке пищевода наиболее часто выделяли бактерии, относящиеся к родам *Streptococcus*, *Prevotella* и *Fusobacterium* [15].

Большое количество исследований направлено на изучение возможной взаимосвязи состава микробиоты и эффективности иммунотерапии, в частности при меланоме кожи. Предполагается, что первичная устойчивость к иммунотерапии может быть связана с аномальным составом микробиоты кишечника. Высказано мнение, что предиктором ответа на терапию препаратами анти-PD-1 являются уровень разнообразия состава кишечной микробиоты кишечника и высокое содержание бактерий, относящихся к роду *Faecalibacterium* или порядку *Bacteroidales* [9]. На эффективность иммунотерапии и выживаемость больных без прогрессирования оказывают влияние α - и β -разнообразие микробиоты кишечника, а также количественное соотношение бактерий *Clostridium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Holdemania filiformis*, *Dorea formicogenerans*, *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* и *Enterococcus faecium* и пр. [3, 16].

Нарушение состава нормальной микробиоты кишечника характеризуется снижением количества ее облигатных представителей и увеличением популяционного уровня в норме отсутствующих или встречающихся в ничтожно малых количествах условно-патогенных микроорганизмов. В итоге,

обедненные микробные ассоциации не в состоянии обеспечить защитные и другие физиологические функции микробиоты, осуществляемые микробиоценозом кишечника. При снижении иммунологической реактивности и формировании переменного иммунодефицитного состояния возможно попадание в кровоток условно-патогенных энтеробактерий, псевдомонад и других грамотрицательных бактерий, вырабатывающих эндотоксины, которые могут провоцировать развитие сепсиса у больного [17].

Взаимодействие между иммунной системой и комменсальной микробиотой может определять системный иммунный тонус, включая надзор за злокачественными клетками [18]. В ряде исследований показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в синтезе которых участвуют различные бактерии кишечной микробиоты, повышают общий иммунитет и улучшают результаты иммунотерапии [19]. Полисахариды, вырабатываемые бактериями порядка *Bacteroides*, а именно *B. uniformis*, влияют на динамику состава микробного сообщества и на синтез бутирата [20], что может повышать эффективность иммунотерапии. Жирные кислоты средней и длинной цепи, вырабатываемые микробиотой, могут стимулировать противоопухолевый иммунитет путем связывания с рецепторами свободных жирных кислот [21].

Исследования микробиоты кишечника могут выявить наличие специфических микроорганизмов, связанных с конкретными результатами лечения, включая относительную численность этих организмов. Вместе с тем, можно измерить и другие характеристики кишечной микробиоты, например α -разнообразие, часто описываемое с помощью индекса разнообразия Шеннона. Было высказано предположение, что α -разнообразие, как суммирующая мера содержания микроорганизмов, может лучше коррелировать с результатами лечения рака, чем наличие или отсутствие определенного микроорганизма [22, 23], однако эта связь еще не доказана окончательно, и вполне вероятно, что оба фактора важны [24].

Таким образом, изучение видового и количественного состава микробиоты кишечника, определение функций ее метаболома, выявление дисбиоза, а также определение возможностей качественной и количественной коррекции микробиоты с терапевтической целью необходимо ввести в круг обязательных задач современных научных исследований в онкологии.

Цель исследования – оценить и сравнить качественный и количественный состав микробиоты кишечника у пациентов онкологической клиники с различными нозологическими формами.

Материал и методы

В исследование вошли пациенты, получавшие различные виды лечения в ФГБУ «НМИЦ он-

кологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2022–2023 гг. по поводу рака желудка (включая кардиоэзофагеальный рак, группа 1), плоскоклеточного рака пищевода (группа 2) и метастатической или местнораспространенной меланомы кожи (группа 3). Все пациенты на момент включения должны были иметь морфологическую верификацию диагноза, возраст старше 18 лет, состояние по шкале ECOG ≤ 1 и не иметь признаков кишечной инфекции, а также не принимать антибиотики в течение 28 дней до начала исследования. Демографические характеристики пациентов, а также клинические данные о состоянии пациента, стадии заболевания, применяемом противоопухолевом лечении были получены из электронных медицинских карт.

Образцы кала были собраны на этапе госпитализации больного в стационар для прохождения противоопухолевого лечения, в случае РЖ и РП – до начала хирургического лечения, при меланоме – до начала проведения иммунотерапии. Биологический материал собран и доставлен в бактериологическую лабораторию с соблюдением правил забора, хранения и транспортировки биологического материала в специальном одноразовом стерильном контейнере с закручивающейся крышкой и лопаточкой для сбора пробы для посева.

Оценивали количественное и качественное содержание микроорганизмов 17 таксономических групп. Спектр оцениваемых таксонов определен согласно требованиям отраслевого стандарта [25] с расширением перечня исследуемых микроорганизмов, как наиболее часто встречающихся в результатах исследований, по данным современных научных публикаций.

После поступления биологического материала в лабораторию проводили подготовку проб к исследованию и осуществляли посев в жидкие, полужидкие и на плотные питательные среды (селенитовый бульон, тиогликолевая среда, среда Блаурокка, среда Плоскирева, 5 %-кровяной агар, висмут-сульфит агар, агар Эндо, маннит-солевой агар, агар Сабуро, среда Шедлера, томатный агар). Культивирование микроорганизмов осуществляли согласно стандартным микробиологическим методикам с учетом условий роста (требований к питательной среде, освещенности, аэрации, времени культивирования и пр.) той или иной группы микроорганизмов. Видовая идентификация микробных изолятов получена методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Для этого суточную культуру тонким слоем наносили на подготовленную, согласно инструкции, MALDI мишень. После высыхания образца на мишень наносили 1 мкл 70 % раствора муравьиной кислоты, затем 1 мкл матрицы (α -циано-4-гидроксикоричная кислота) и, после подсушивания образцов, про-

водили идентификацию на MALDI-TOF масс-спектрометре.

Использованы методы описательной статистики из пакета программ IBM SPSS Statistics, v.27. Для количественного описания видового разнообразия микробиоты кишечника проводили расчеты с использованием индексов видового разнообразия Маргалефа (d) (для расчета индекса использована абсолютная величина – численность, чем выше значение индекса, тем большим видовым богатством характеризуется микробное сообщество) и Шеннона (H) (диапазон значений: 0–4, чем выше значение индекса, тем более разнообразны виды в среде обитания). Критерий равномерности распределения видов микроорганизмов по их обилию в популяционном сообществе оценивали с помощью индекса Пиелу (E) (диапазон значений: 0–1), причем E=1 при равном обилии всех видов. Для проверки значимости различий между выборочными совокупностями значений индекса Шеннона и получения статистически корректных оценок различий использовали Т-критерий Хатчисона (модифицированная версия t-критерия Стьюдента) без учета поправки на множественные сравнения. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование включены 63 пациента, демографические и клинические характеристики которых представлены в табл. 1. Суммарно исследовано 63 образца биологического материала (кал). В результате проведенных исследований биологического материала пациентов выделено и идентифицировано 129 видов микроорганизмов. Эти микроорганизмы объединены в таксономические группы, которые относятся к основной облигатной и транзитной микробиоте кишечника человека, а именно: *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., дрожжеподобные микроскопические грибы, мицелиальные микроскопические грибы, *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Corynebacterium* spp., условно-патогенные энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Clostridium* spp., *Eubacteria* spp. и пр. Необходимо отметить, что патогенные энтеробактерии родов *Shigella* и *Salmonella* у пациентов, включенных в исследование, не обнаружены. Данные представлены на гистограмме (рис. 1), где показатели по оси X – частота встречаемости видов микроорганизмов, по оси Y – основные таксономические группы выделенных микроорганизмов.

Необходимо отметить, что при сравнении результатов анализов пациентов 1 и 2-й группы, 1 и 3-й и 2 и 3-й групп не выявлено различий в микробном разнообразии бактериальных таксономических субъединиц, т.е. видовой состав выделяемых микроорганизмов в группах исследования был без

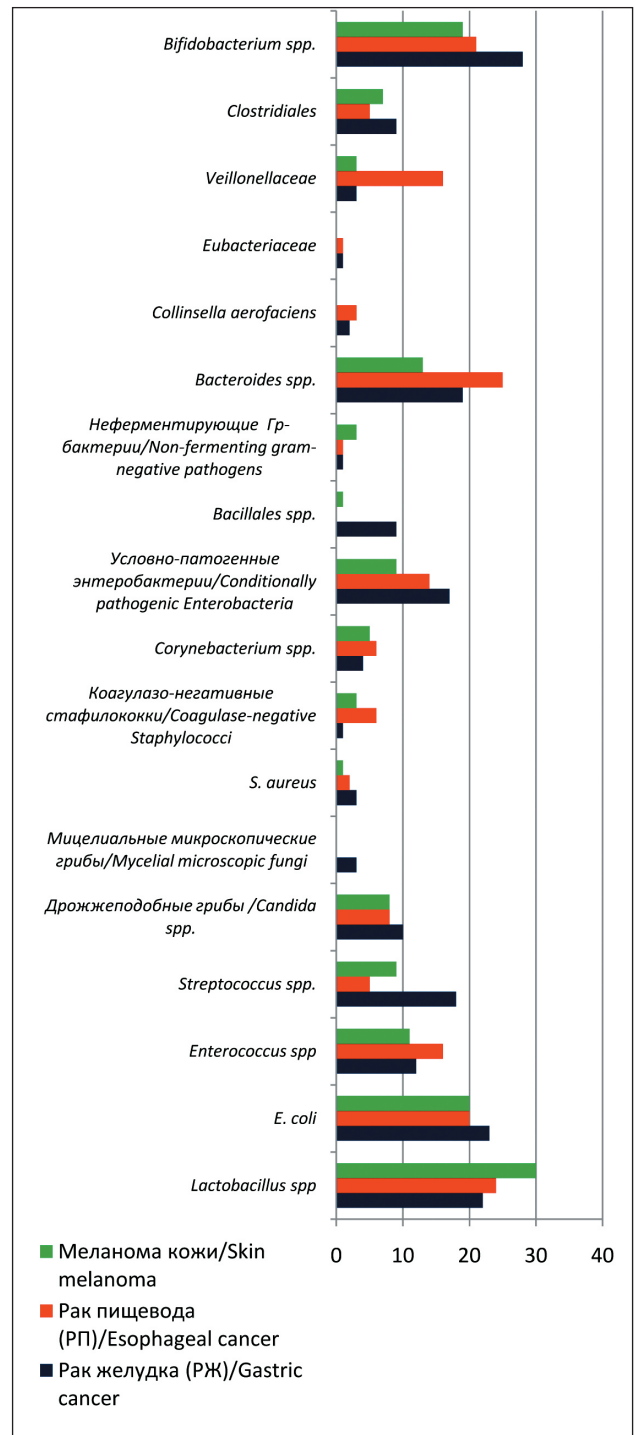


Рис. 1. Встречаемость и спектр облигатных микроорганизмов микробиоты кишечника человека у больных раком желудка, раком пищевода и меланомой кожи. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Occurrence and spectrum of obligate microorganisms of human gut microbiota in gastric cancer, esophageal cancer and skin melanoma patients. Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Демографические и клинические показатели пациентов групп исследования
Demographic and clinical characteristics of patients in the study groups

Показатели/ Parameters	Группа 1/Group 1 Рак желудка/ Gastric cancer (n=23)	Группа 2/ Group 2 Рак пищевода/ Esophageal cancer (n=20)	Группа 3/Group 3 Меланома кожи/ Skin melanoma (n=20)	Всего/Total (n=63)
Муж/Male	16 (69,5 %)	14 (70,0 %)	11 (55,0 %)	41 (65,1 %)
Средний возраст, лет/ Average age, years	60,4 (44–73)	66,4 (38–79)	62,5 (51–78)	63,1 (38–79)
Жен/Female	7 (30,4 %)	6 (30,0 %)	9 (45,0 %)	22 (34,9 %)
Средний возраст, лет/ Average age, years	60,1 (29–71)	54,3 (37–75)	62,3 (41–82)	59,4 (29–82)
Стадия заболевания на момент включения в исследование/Disease stage at the time of inclusion in the study				
<i>in situ</i>	–	2 (10,0 %)	–	2 (3,2 %)
I	2 (8,7 %)	1 (5,0 %)	–	3 (4,8 %)
II	5 (21,7 %)	7 (35,0 %)	13 (65,0 %)*	25 (39,7 %)
III	13 (56,5 %)	8 (40,0 %)	6 (30,0 %)*	27 (42,8 %)
IV	3 (13,0 %)	2 (10,0 %)	1 (5,0 %)*	6 (9,5 %)

Примечания: * – все пациенты с IIIB/C/D стадией или эквивалентом IIIB/C/D стадии, или олигометастатической резектабельной меланомой IV стадии с измеримыми очагами; таблица составлена авторами.

Notes: * – all patients with stage IIIB/C/D or equivalent stage IIIB/C/D or oligometastatic resectable stage IV resectable melanoma with measurable foci; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Количество пациентов со сниженными показателями облигатных (строгих и аэротолерантных) анаэробных микроорганизмов

Number of patients with reduced rates of obligate (strict and aerotolerant) anaerobic microorganisms

Название таксономической единицы/ Тахоному	Норма, КОЕ/г* (возраст 1–60/>60)/ Norm, CFU/g* (age 1–60/>60)	Снижено количество микроорганизмов/ Reduced number of microorganisms			Всего/ Total (n=63)
		Рак желудка/ Gastric cancer (n=23)	Рак пищевода/ Esophageal cancer (n=20)	Меланома кожи/ Skin melanoma (n=20)	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ⁸ –10 ⁹ /10 ⁹ –10 ¹⁰	17 (73,9 %)	15 (75,0 %)	15 (75,0 %)	74,6 %
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁷ –10 ⁸ /10 ⁶ –10 ⁷	12 (52,2 %)	9 (45,0 %)	13 (65,0 %)	54,0 %
<i>Bacteroides spp.</i>	10 ⁹ –10 ¹⁰ / 10 ¹⁰ –10 ¹¹	12 (80,0 %) (из n=15)	10 (76,9 %) (из n=13)	10 (100 %) (из n=10)	66,7 %

Примечания: *КОЕ/г – колониеобразующие единицы в 1 г биологического материала; таблица составлена авторами.

Note: * – CFU/g – colony-forming units in 1 g of biological material; created by the authors.

ярко выраженных отличий. Вместе с тем, у всех пациентов обнаружено нарушение нормального соотношения между анаэробной и аэробной микробиотой, в частности, в составе облигатных строгих и аэротолерантных анаэробных микроорганизмов. Так, по сравнению с нормой снижено число бифидобактерий и лактобацилл у значительного числа пациентов ($p>0,05$) (табл. 2).

Качественный состав бифидобактерий представлен следующими видами: *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. dentium*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. ruminantium*, а также неидентифицированными *Bifidobacterium spp.* Отмечен разнообразный видовой состав выделенных лактобактерий у больных всех групп исследований, однако более чем у половины всех пациентов выявлено снижение их числа на 1–2 порядка по

сравнению с нормой. Бактероиды были обнаружены не у всех больных, и их количество снижено в исследуемых когортах ($p>0,05$). Например, при раке желудка бактериоиды определены в 15 (65,2 %) случаях, из них показатели ниже нормы у 12 (80,0 %) пациентов. При раке пищевода бактериоиды выявлены у 13 (65,0 %) пациентов и в 10 (76,9 %) случаях – ниже нормы, при меланоме эти анаэробные микроорганизмы определены лишь у 10 (50,0 %) больных, и у всех численность ниже нормативных показателей. Видовое разнообразие бактерий, относящихся к типу *Bacteroidetes*, при меланоме представлено лишь 5 видами бактерий (*B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. ovatus*, *B. plebeius*, *Prevotella copri*). При РЖ выделено 14 видов, а при РП – 11 видов представителей порядка *Bacteroidales*, с небольшими различиями в составе видов (*B. vulgatus*,

Таблица 3/Table 3

Микробное разнообразие микробиоты кишечника в группах исследования
Microbial diversity of the gut microbiota in the study groups

Группы исследования/ Study groups	Индекс Маргалефа/ Margalef Index	Индекс Шеннона/ Shannon index	Индекс Пielу (равномерность распределения видов/ Pielou Index (uniformity of species distribution)	Кол-во выделенных штаммов/ Number of strains isolated	Общее количество выделенных видов микробов в группе/ Total number of isolated microbial species in a group
1 (n=23)	15,7	2,52	0,571	175	82
2 (n=20)	12,9	2,46	0,585	168	67
3 (n=20)	11,4	2,38	0,588	135	57

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

B. uniformis, *B. uniporius*, *B. fragilis*, *B. plebeius*, *B. eggerthii*, *B. thetaiotaomicron*, *B. caccae*, *B. dentum*, *B. coprocola*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Parabacteroides distasonis*, *Alistipes shahii*, *Prevotella copri*, *Odoribacter splanchnicus*).

На фоне снижения количества облигатных представителей нормальной микробиоты у части пациентов (n=9, 14,3 %) отмечено снижение концентрации нормальных кишечных палочек ($<10^6$ на 1 г фекалий) в группе 1 – у 3 (13,0 %) пациентов, в группе 2 – у 2 (10,0 %), в группе 3 – у 4 (20,0 %) пациентов. Увеличение их содержания (в 1 г фекалий $>10^9$) обнаружено в общей сложности у 22 человек (34,9 %): в группе 1 – у 5 (21,7 %) пациентов, в группе 2 – у 9 (45,0 %), в 3 группе – у 8 (40,0 %) обследуемых. Нарастание концентрации кишечных палочек с измененными свойствами (лактозонегативных) выявлено: в группе 1 – у 5 (21,7 %) пациентов, в группе 2 – у 3 (15,0 %), в группе 3 кишечных палочек с измененными свойствами не обнаружено. Наблюдалось увеличение концентрации других условно-патогенных микроорганизмов, относящихся к типу *Proteobacteria*, порядку *Enterobacterales* (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. aerogenes*, *K. variicola*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.), выше нормативных показателей, в частности, в группе 1 – у 12 (52,2 %), в группе 2 – у 8 (40,0 %) и в группе 3 – у 5 (25,0 %) больных.

У пациентов с диагнозом «рак желудка» всего было выделено 82 вида микроорганизмов (количество выделенных штаммов – 175). При раке пищевода выделено 67 видов (количество выделенных штаммов – 168), а у больных меланомой кожи обнаружено 57 видов микроорганизмов (количество выделенных штаммов – 135). Результаты определения видового разнообразия кишечной микробиоты в группах исследования представлены в табл. 3. Наиболее высокие показатели индексов обилия идентифицированных таксонов, наряду с

низкой равномерностью их распределения, отмечены у больных группы 1. Самое низкое видовое разнообразие и число выделенных штаммов были обнаружены в группе 3. Однако при сравнении особенностей микробного разнообразия (индекс Шеннона) у пациентов групп 1 и 2 ($p=0,41$), групп 1 и 3 ($p=0,85$) и групп 2 и 3 ($p=0,31$) статистически значимых результатов не выявлено, что свидетельствует об отсутствии существенных различий в качественном и количественном составе кишечной микробиоты у больных, включенных в исследование.

Обсуждение

В настоящем проспективном исследовании выполнена статическая оценка состояния микробиоты кишечника для выборки взрослых пациентов с диагнозами: рак желудка, рак пищевода и меланома кожи. Выявлены снижение микробного разнообразия микробиоты кишечника у больных всех групп исследования и нарастание количества условно-патогенных бактерий. Низкое разнообразие микробиоты кишечника рассматривают как дисбиотическое состояние и ассоциируют с различными заболеваниями, включая злокачественные новообразования. Снижение числа анаэробных представителей облигатной микробиоты, обладающих высокой антагонистической активностью, создает условия для развития условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, стафилококков и грибов рода *Candida* [26–31], что является дополнительным негативным прогностическим фактором для онкологических больных. Согласно данным И. Стомы и соавт., нарастание количества бактерий, относящихся к типу *Proteobacteria*, в микробиоте кишечника является независимым фактором развития инфекций кровотока, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами [32]. Учитывая, что в нормальной кишечной микробиоте относительная численность *Proteobacteria*, как правило, составляет до 1 %

[33], полученные данные об увеличении количества бактерий, относящихся к типу *Proteobacteria* (порядок *Enterobacteriales*), можно назвать прогностически неблагоприятными. Вместе с тем, повышение на 1–2 порядка числа дрожжеподобных грибов отмечено у 6 (9,5 %) больных, включенных в исследование. Мицелиальные микроскопические грибы не были выявлены у больных в группах 2 и 3, а видовой состав их представителей, выделенных у пациентов из группы 1, а именно, *Penicillium camemberti*, *Penicillium roqueforti* и *Geotrichum candidum* (компоненты плесени благородных сыров), позволяет предположить, что данная ассоциация микроскопических грибов скорее связана с особенностями питания больных и носит транзитный характер.

Обнаруженное более высокое микробное разнообразие видов микроорганизмов в группе 1 коррелирует с данными исследований, опубликованными в научных изданиях [14]. На основании информации о роли некоторых бактерий в возникновении и/или течении онкологических заболеваний [11–15, 21] особое внимание в нашей работе было уделено культивированию и идентификации бактерий порядка *Eubacteriales* (в частности, *F. prausnitzii* и *F. nucleatum*), однако рутинными микробиологическими методами этих представителей анаэробных микроорганизмов выделить не удалось. Между тем в группе 1 были идентифицированы *B. fragilis*, токсигенные формы которого могут участвовать в инициации KPP [10]. Интересно, что *B. adolescentis*, потенциал которого связывают с прогностической возможностью участия в определении эффективности иммунотерапии [23], выделен только у пациентов группы 1 и 2 и не обнаружен у больных с меланомой кожи. Из предполагаемых биомаркеров кишечной микробиоты, которые связаны с положительным эффектом иммунотерапии при меланоме кожи [23], у пациентов с данным диагнозом были выделены *B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. ovatus*, *B. longum*, которые являются непосредственно продуцентами короткоцепочечных жирных кислот или участвуют в метаболических путях, связанных с их синтезом. Изучение взаимосвязи количественного состава

данных бактерий и уровня КЦЖК, таких как ацетат, бутират или пропионат, важно для определения прогнозируемой способности их участия в процессах, улучшающих общие иммунные реакции онкологических больных. Вместе с тем, выявленное низкое разнообразие видового состава бактериоидов и их скудный количественный состав у пациентов с меланомой кожи могут являться неблагоприятным фактором эффективности иммунотерапии, в том числе за счет снижения выработки КЦЖК. Следует отметить, что для выводов о прогнозе эффективности иммунотерапии и ее связи с микробными таксонами необходим не только молекулярно-биологический анализ состава кишечной микробиоты на большей когорте пациентов. Не менее важен и учет фенотипических переменных [34] пациентов, таких как демографические данные, медицинский анамнез, факторы образа жизни, пищевые привычки и пищевая непереносимость, физическая активность, использование пищевых добавок и лекарств и пр.

Заключение

Выявлено истощение микробиоты кишечника во всех группах исследования, что может оказывать негативное влияние на общее состояние больного и на эффективность противоопухолевого лечения. Повышение количества представителей типа *Proteobacteria* может быть рассмотрено как фактор угрозы развития инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами. При анализе факторов, влияющих на таксономическое разнообразие микробиоты кишечника, в частности зависимости от вида заболевания, данных за существенные различия в составе кишечной микробиоты у больных со злокачественными новообразованиями различных нозологических форм не выявлено. Требуется дальнейшее изучение проблемы с применением молекулярных методов исследований для более точного определения качественного и количественного состава микробиоты кишечника и оценки ее метаболической активности у онкологических больных с целью выявления возможности использования ее прогностического и регуляторного потенциала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bagheri Z., Moeinzadeh L., Razmkhah M. Roles of Microbiota in Cancer: From Tumor Development to Treatment. *J Oncol.* 2022. doi: 10.1155/2022/3845104.
2. Kim J., Lee H.K. The Role of Gut Microbiota in Modulating Tumor Growth and Anticancer Agent Efficacy. *Mol Cells.* 2021; 44(5): 356–62. doi: 10.14348/molcells.2021.0032.
3. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Роль микробиоты в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(2): 129–42. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Role of microbiota in oncogenesis. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(2): 129–42. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142.
4. Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Петухова И.Н., Казимов А.Э., Винникова В.Д., Вершинская В.А. Микробиологическая и молекулярная идентификация анаэробного компонента микробиоты полости рта у больных раком орорфарингеальной области. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022; 66(5): 301–8. [Bagirova N.S., Grigorievskaya Z.V., Tereshchenko I.V., Petukhova I.N., Kazimov A.E.,

- Vinnikova V.D., Vershinskaya V.A. Microbiological and molecular identification of anaerobic component of oral cavity microbiota in patients with oropharyngeal cancer. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022; 66(5): 301–8. (in Russian)]. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-5-301-308.
5. Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Сытов А.В., Слукин П.В., Горемыкина Е.А., Хохлова О.Е., Фурсова Н.К., Казимов А.Э. Микробиота полости рта у больных раком орорфарингеальной области с акцентом на *Candida spp.* Опухоли головы и шеи. 2022; 12(3): 71–85. [Bagirova N.S., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Sytov A.V., Slukin P.V., Goremykina E.A., Khokhlova O.E., Fursova N.K., Kazimov A.E. Oral microbiota in patients with oropharyngeal cancer with an emphasis on *Candida spp.* Head and Neck Tumors. 2022; 12(3): 71–85. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-71-85.
6. Bhatt A.P., Redinbo M.R., Bultman S.J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(4): 326–44. doi: 10.3322/caac.21398.
7. Fan X., Jin Y., Chen G., Ma X., Zhang L. Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer. *Digestion.* 2021; 102(4): 508–15. doi: 10.1159/000508328.

8. Collado M.C., Derrien M., Isolauri E., de Vos W.M., Salminen S. Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(23): 7767–70. doi: 10.1128/AEM.01477-07.
9. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Роль микробиоты в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 129–42. [Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Role of the microbiota in oncogenesis. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(2): 129–42. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-129-142.
10. Dai Z., Zhang J., Wu Q., Chen J., Liu J., Wang L., Chen C., Xu J., Zhang H., Shi C., Li Z., Fang H., Lin C., Tang D., Wang D. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2019; 145(8): 2032–41. doi: 10.1002/ijc.32017.
11. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsheth N., Chen Y., Chen H., Hong J., Zou W., Fang J.Y. Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell.* 2017; 170(3): 548–63. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
12. Yachida S., Mizutani S., Shiroma H., Shiba S., Nakajima T., Sakamoto T., Watanabe H., Masuda K., Nishimoto Y., Kubo M., Hosoda F., Rokutan H., Matsumoto M., Takamaru H., Yamada M., Matsuda T., Iwasaki M., Yamaji T., Yachida T., Soga T., Kurokawa K., Toyoda A., Ogura Y., Hayashi T., Hatakeyama M., Nakagawa H., Saito Y., Fukuda S., Shibata T., Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med.* 2019; 25(6): 968–76. doi: 10.1038/s41591-019-0458-7.
13. Liu S., Dai J., Lan X., Fan B., Dong T., Zhang Y., Han M. Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *Microb Pathog.* 2021; 151. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104747.
14. Сухина М.А., Ставцев М.Г., Ачкасов С.И., Юдин С.М. Особенности кишечной микробиоты у пациентов с колоректальным раком. Колoproктология. 2023; 22(3): 94–103. [Sukhina M.A., Stavtsev M.G., Achkasov S.I., Yudin S.M. Characteristics of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer. *Coloproctology.* 2023; 22(3): 94–103. (in Russian)] doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-94-103.
15. Vadhvana B., Tarazi M., Boshier P.R., Hanna G.B. Evaluation of the Oesophagogastric Cancer-Associated Microbiome: A Systematic Review and Quality Assessment. *Cancers (Basel).* 2023; 15(10): 2668. doi: 10.3390/cancers15102668.
16. Gopalakrishnan V., Helmink B.A., Spencer C.N., Reuben A., Wargo J.A. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell.* 2018; 33(4): 570–80. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015.
17. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М., 2007. 304 с. [Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: current state of the problem. Moscow, 2007. 304 p. (in Russian)].
18. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541(7637): 321–30. doi: 10.1038/nature21349.
19. Lapébie P., Lombard V., Drula E., Terrapon N., Henrissat B. Bacteroidetes use thousands of enzyme combinations to break down glycans. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 2043. doi: 10.1038/s41467-019-10068-5.
20. Feng J., Qian Y., Zhou Z., Ertmer S., Vivas E.I., Lan F., Hamilton J.J., Rey F.E., Anantharaman K., Venturi O.S. Polysaccharide utilization loci in Bacteroides determine population fitness and community-level interactions. *Cell Host Microbe.* 2022; 30(2): 200–15. doi: 10.1016/j.chom.2021.12.006.
21. Olekhnovich E.I., Ivanov A.B., Babkina A.A., Sokolov A.A., Ulyantsev V.I., Fedorov D.E., Ilina E.N. Consistent Stool Metagenomic Biomarkers Associated with the Response To Melanoma Immunotherapy. *mSystems.* 2023; 8(2). doi: 10.1128/msystems.01023-22.
22. Bredin P., Naidoo J. The gut microbiome, immune check point inhibition and immune-related adverse events in non-small cell lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2022; 41(2): 347–66. doi: 10.1007/s10555-022-10039-1. Erratum in: *Cancer Metastasis Rev.* 2024; 43(2): 865. doi: 10.1007/s10555-022-10062-2.
23. Zakharevich N.V., Morozov M.D., Kanaeva V.A., Filippov M.S., Zyubko T.I., Ivanov A.B., Ulyantsev V.I., Klimina K.M., Olekhnovich E.I. Systemic metabolic depletion of gut microbiome undermines responsiveness to melanoma immunotherapy. *Life Sci Alliance.* 2024; 7(5). doi: 10.26508/lsa.202302480.
24. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018; 46(5): 396–425. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Y., Demyanova E.V. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46(5): 396–425. (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
25. ОСТ 91500.11.0004-2003. Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (утв. Приказом Минздрава России от 09.06.2003 № 231). [OST 91500.11.0004-2003. Industry standard. Patient management protocol. Intestinal dysbacteriosis (approved by the Order of the Ministry of Health of Russia dated 09.06.2003 No. 231). (in Russian)].
26. Zheng Z., Hu Y., Tang J., Xu W., Zhu W., Zhang W. The implication of gut microbiota in recovery from gastrointestinal surgery. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13. doi: 10.3389/fcimb.2023.1110787.
27. Lederer A.K., Chikhladze S., Kohnert E., Huber R., Müller A. Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery-A Narrative Review. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(11): 2099. doi: 10.3390/diagnostics11112099.
28. Liu Y., He W., Yang J., He Y., Wang Z., Li K. The effects of preoperative intestinal dysbacteriosis on postoperative recovery in colorectal cancer surgery: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 446. doi: 10.1186/s12876-021-02035-6.
29. Zhao L., Cho W.C., Nicolls M.R. Colorectal Cancer-Associated Microbiome Patterns and Signatures. *Front Genet.* 2021; 12. doi: 10.3389/fgene.2021.787176.
30. Cheng W.T., Kantilal H.K., Davamani F. The Mechanism of Bacteroides fragilis Toxin Contributes to Colon Cancer Formation. *Malays J Med Sci.* 2020; 27(4): 9–21. doi: 10.21315/mjms2020.27.4.2.
31. Witt R.G., Cass S.H., Tran T., Damania A., Nelson E.E., Sirmans E., Burton E.M., Chelvanambi M., Johnson S., Tawbi H.A., Gershenwald J.E., Davies M.A., Spencer C., Mishra A., Wong M.C., Ajami N.J., Peterson C.B., Daniel C.R., Wargo J.A., McQuade J.L., Nelson K.C. Gut Microbiome in Patients With Early-Stage and Late-Stage Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2023; 159(10): 1076–84. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2955.
32. Stoma I., Littmann E.R., Peled J.U., Giral S., van den Brink M.R.M., Pamer E.G., Taur Y. Compositional Flux Within the Intestinal Microbiota and Risk for Bloodstream Infection With Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(11): 4627–35. doi: 10.1093/cid/ciaa068.
33. Стома И.О., Усс М.А., Миланович Н.Ф., Стома В.О., Губанова Т.Н., Модулева Е.А. Мониторинг состава микробиома кишечника при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: применение в клинической практике. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022; 11(2): 85–90. [Stoma I.O., Uss M.A., Milanovich N.F., Stoma V.O., Gubanova T.N., Moduleva E.A. Monitoring of the composition of the intestinal microbiome during hematopoietic stem cell transplantation: application in clinical practice. *Infectious diseases: News, Opinions, Training.* 2022; 11(2): 85–90. (in Russian)]. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-85-90.
34. Fonseca D.C., Marques Gomes da Rocha I., Depieri Balmant B., Callado L., Aguiar Prudêncio A.P., Tepedino Martins Alves J., Torrinhas R.S., da Rocha Fernandes G., Linetzky Waitzberg D. Evaluation of gut microbiota predictive potential associated with phenotypic characteristics to identify multifactorial diseases. *Gut Microbes.* 2024; 16(1). doi: 10.1080/19490976.2023.2297815.

Поступила/Received 23.04.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 24.10.2024

Принята к публикации/Accepted 12.10.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агинова Виктория Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая учебной частью кафедры последипломного образования врачей, старший научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5080-0807. Author ID (Scopus): 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, заведующая бактериологической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4416-5191. Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, ведущий научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1265-2875. Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Багирова Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской микробиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; старший научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3189-8188. Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3185-9586. Author ID (Scopus): 57193277015. ORCID: 0000-0002-5052-7391.

Самойленко Игорь Вячеславович, старший научный сотрудник отделения опухолей кожи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Author ID (Scopus): 57206666589. Researcher ID (WOS): AAQ-2321-2020. ORCID: 0000-0001-7150-5071.

Кузьменко Ангелина Олеговна, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). Researcher ID (WOS): КИБ-2272-2024. ORCID: 0009-0001-1746-2549.

Кононец Павел Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования врачей, директор, НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9884-6940. Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

ВКЛАД АВТОРОВ

Агинова Виктория Викторовна: написание черновика статьи.

Григорьевская Злата Валерьевна: существенный вклад в разработку концепции и планирование научной работы.

Петухова Ирина Николаевна: критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Багирова Наталия Сергеевна: анализ научной работы, критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Терещенко Инна Васильевна: получение, анализ и интерпретация результатов данной работы, критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Самойленко Игорь Вячеславович: анализ научной работы, критический пересмотр черновика статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кузьменко Ангелина Олеговна: получение, анализ и интерпретация результатов данной работы; статистическая обработка.

Кононец Павел Вячеславович: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках НИР по теме 123021600103-5.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» (Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24), протокол № 10 от 27.09.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Victoriya V. Aginova, PhD, Head of the Educational Part, Department of Postgraduate Education for Physicians, Senior Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200537400. Researcher ID (WOS): AAE-9570-2022. ORCID: 0000-0003-1787-2676.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Head of the Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Leading Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6701329760. Researcher ID (WOS): B-3999-2019. ORCID: 0000-0003-3077-0447.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Professor, Department of Medical Microbiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia; Senior Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 6603332319. Researcher ID (WOS): AAJ-4392-2021. ORCID: 0000-0003-1405-3536.

Inna V. Tereshchenko, Researcher, Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57193277015. ORCID: 0000-0002-5052-7391.

Igor V. Samoylenko, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Skin Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 57206666589. Researcher ID (WOS): AAQ-2321-2020. ORCID: 0000-0001-7150-5071.

Angelina O. Kuzmenko, Postgraduate, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): КИБ-2272-2024. ORCID: 0009-0001-1746-2549.

Pavel V. Kononets, MD, DSc, Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Director, N.N. Trapeznikov Research Institute of Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 15819232900. Researcher ID (WOS): AAK-8213-2021. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Victoriya V. Aginova: drafting of the manuscript.

Zlata V. Grigorievskaya: substantial contribution to the conceptualization and planning of the research work.

Irina N. Petukhova: critical revision of the draft manuscript with contribution of valuable intellectual content.

Natalia S. Bagirova: analysis of the scientific work, critical revision of the draft manuscript with contribution of valuable intellectual content.

Inna V. Tereshchenko: obtaining, analyzing and interpreting the results of the work, critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Igor V. Samoylenko: analysis of the scientific work, critical revision of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Angelina O. Kuzmenko: obtaining, analyzing and interpreting the results of the work; statistical processing.

Pavel V. Kononets: final approval of the published version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation under the R&D program 123021600103-5.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia), protocol No. 10 dated September 27, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.